

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 638 161**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 13882**

⑤1 Int Cl^a : C 07 D 471/04; A 61 K 31/44 // (A 61 K 31/44,
31:415) (C 07 D 471/04, 233:64, 213:74).

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24 octobre 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 17 du 27 avril 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : **CENTRE NATIONAL DE LA RE-
CHERCHE SCIENTIFIQUE, Etablissement à caractère
scientifique et technique.** — FR.

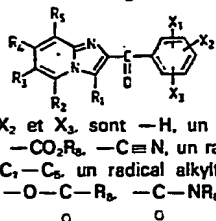
⑦2 Inventeur(s) : Alain Gueffier ; Jean-Claude Teulade ; C-
lette François ; Henry Viols ; Alain Michel ; Maurice Bou-
card ; Jean-Pierre Chapat.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Yvette Sueur Sarl.

⑤4 Nouvelles benzoyl-2 imidazo (1,2-a) pyridines et leurs sels, leur procédé de préparation, leur application à titre de
médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 L'invention a pour objet des benzoyl-2 imidazo (1,2-a)
pyridines répondant à la formule générale I suivante :



dans laquelle X₁, X₂ et X₃ sont —H, un halogène, —NR₆R₇,
—NO₂, —CO₂H ou —CO₂R₈, —C≡N, un radical alkyle C₁—C₆,
un radical alcoxy C₁—C₆, un radical alkylthio C₁—C₆, —CF₃,
—OH, —CH₂OH, —O—C—R₆, —C—NR₆R₇, —CH₂—NR₆R₇,
ou —NH—C—R₈;

ou —NH—C—R₈;

—R₁ à R₅ sont —H, un halogène, —NO₂, —NO, un radical
alkyle C₁—C₆, un radical alcoxy C₁—C₆, un radical alkylthio
C₁—C₆.

—NR₆R₇, —CF₃, un radical alcényle C₁—C₆, —C≡, —CO₂H
ou —CO₂R₈, —C—NR₆R₇, —NH—C—R₈;

—R₂ et R₃ peuvent être reliés et représenter un radical
alkylène linéaire C₁—C₆;

—R₆ et R₇ sont a) —H; b) un radical alkyle C₁—C₆, éven-
tuellement substitué par un ou plusieurs halogènes, —OH, un
radical amine portant un ou deux substituants alkyles C₁—C₄,
un radical cycloalkyle C₃—C₆; c) un radical phényle;

—R₈ représente soit un radical alkyle C₁—C₆, éventuelle-
ment substitué par un ou plusieurs halogènes, —OH, un radical
amine portant deux substituants alkyles C₁—C₄;

et leurs sels d'addition avec des acides minéraux ou organi-
ques.

L'invention concerne également leur application à titre de
médicaments et les compositions pharmaceutiques les
renfermant.

FR 2 638 161 - A1

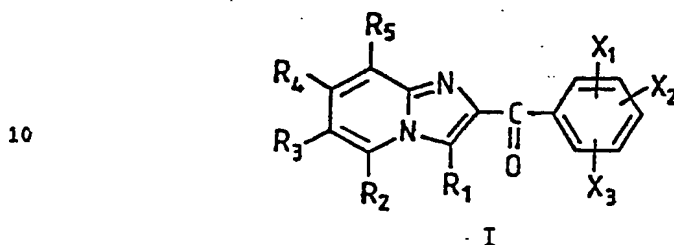
2638161

1

La présente invention concerne des benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines et leurs sels, ainsi que leur procédé de préparation. Elle concerne également l'application de ces composés à titre de médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

05

L'invention a pour objet des benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines répondant à la formule générale (I) suivante:



dans laquelle

15 - X1, X2 et X3, qui peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical -NR6R7, -NO2, -CO2H ou -CO2R8, -C≡N, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkylthio ayant de 1 à 5 atomes de carbone, -CF3, -OH, -CH2OH, -O-C-R8, -C-NR6R7, -CH2-NR6R7, -NH-C-R8;

20

- R1 à R5, qui peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, -NO2, -NO, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkylthio ayant de 1 à 5 atomes de carbone, -NR6R7, -CF3, un radical alcényle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, -C≡N, -CO2H, -CO2R8, -C-NR6R7, -NH-C-R8;

25

2638161

2

- R2 et R3 peuvent être reliés l'un à l'autre et représentent alors un radical alkylène linéaire ayant de 3 à 5 atomes de carbone;

- R6 et R7, qui peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi a) un atome d'hydrogène; b) un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle, un radical amine portant un ou deux substituants alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone; c) un radical phényle;

- R8 représente soit un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle, un radical amine portant deux substituants alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone, soit un radical phényle.

Des composés préférés selon la présente invention sont ceux qui répondent à la formule (I) dans laquelle l'un au moins parmi X1, X2 et X3 représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe nitro, un groupe amino ou un groupe méthyle, R1 représente -H, -NO, -NO2, -NH2, -Br ou -NH-COCH2Br, l'un au moins parmi R2, R3, R4 et R5 représente un atome d'hydrogène, -CH3, -Cl, -OCH3, -NH2 ou -NO2.

Parmi ces composés, on peut citer la benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine, la benzoyl-2 bromo-3 imidazo [1,2-a] pyridine, la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-8 imidazo [1,2-a] pyridine, une (chloro benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine, notamment la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine, la (chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 nitro-3 imidazo [1,2-a] pyridine.

Un autre objet de la présente invention est une famille de sels obtenus par neutralisation des composés répondant à la formule générale

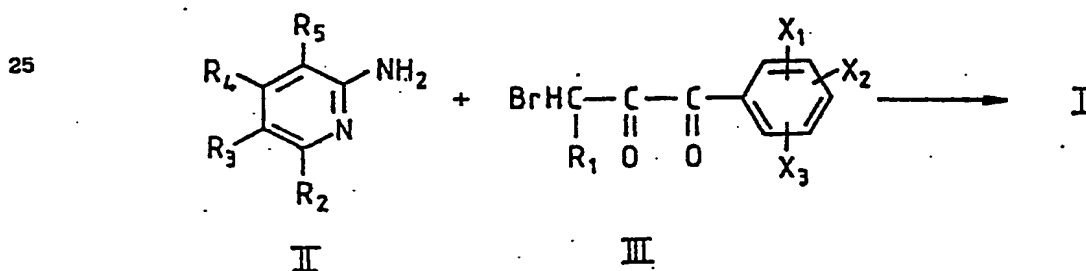
2638161

3

(I) ci-dessus par un acide. Les acides convenant pour l'obtention de tels sels sont des acides minéraux ou des acides organiques. Comme exemples d'acides minéraux, on peut citer les acides halohydriques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique. Comme exemples d'acides organiques, on peut citer les acides carboxyliques tels que l'acide acétique, l'acide maléïque, l'acide succinique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide oxalique, l'acide malique, l'acide pivalique, l'acide heptanoïque, l'acide laurique, l'acide salicylique, l'acide benzoïque, l'acide glutamique, l'acide lactique, et des acides non carboxyliques tels que l'acide iséthionique et l'acide méthanesulfonique.

Parmi ces sels, on utilise de préférence les sels halohydriques, et plus particulièrement les chlorhydrates, les sels de l'acide maléïque, plus particulièrement les maléates acides, et les sels de l'acide méthanesulfonique, qui sont aisément accessibles. En outre, les sels de l'acide méthanesulfonique sont particulièrement préférés en raison de la solubilisation intéressante qu'ils présentent.

Les composés (I) selon l'invention peuvent être préparés par condensation d'une amino-2 pyridine (II) avec une bromo-3 phényl-1 propanedione-1,2 (III) suivant le schéma réactionnel ci-dessous.



2638161

4

Les composés (II) ou (III) sont des produits connus. La préparation de la bromo-3 phényl-1 propanedione-1,2 est décrite notamment dans Wegmann et Coll. Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 1947.

05 L'une des variantes du procédé consiste à condenser l' amino-2 pyridine non substituée avec la bromo-3 phényl-1 propanedione-1,2 non substituée, puis à effectuer sur le produit obtenu diverses réactions de substitution en vue d'obtenir le produit final souhaité.

Une autre variante consiste à condenser des produits de départ portant au moins l'un des substituants souhaités sur le produit final.

10 Une troisième variante consiste à condenser des produits de départ portant des substituants intermédiaires différents de ceux souhaités pour le produit final, puis à effectuer sur le produit obtenu diverses réactions pour remplacer ou modifier les substituants intermédiaires en vue d'obtenir le produit final souhaité.

15 Enfin, une combinaison de ces trois variantes peut être mise en oeuvre.

Comme exemple de substitution, on peut citer la nitrosation. De façon surprenante, la réaction du chlorure de nitrosyle dans un mélange acide acétique-anhydride acétique sur une benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine éventuellement substituée donne une nitrosation sur un carbone en position 3 sur le noyau hétérocyclique, alors qu'habituellement, la nitrosation effectuée à l'aide de chlorure de nitrosyle en milieu acétique fixe un groupe nitrosyle sur un atome d'azote. Ce procédé de nitrosation des benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines constitue un autre
20 objet de la présente invention.

25 La nitration d'une benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine peut être effectuée à l'aide d'acide nitrique. Par exemple, la (nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine peut être obtenue par nitration du

2638161

5

groupement phényle de la benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine à l'aide d'acide nitrique à 0°C pendant 1 heure. En outre, la (nitro-3'-benzoyl)-2 nitro-3 imidazo [1,2-a] pyridine peut être obtenue en effectuant la même réaction que ci-dessus, puis en portant le milieu
05 réactionnel à 20°C pendant 2 heures.

La bromation en position 3 sur le noyau hétérocyclique d'une benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine éventuellement substituée peut être effectuée par action du brome dans l'acide acétique.

Diverses substitutions sur la partie pyridinique de l'hétérocycle
10 d'une benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine peuvent être réalisées. Par exemple, par action d'un réactif nucléophile tel que le méthoxyde de sodium sur la chloro-5 benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine, on obtient la méthoxy-5 benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine.

Les substituants ainsi obtenus peuvent être eux-mêmes modifiés.
15 Par exemple, la réduction par Sn/HBr des benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines nitrosées ou nitrées conduit aux amines correspondantes, qui peuvent alors être acylées.

Les produits, objet de la présente invention, présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment d'excellentes
20 propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Ces propriétés sont décrites plus en détail dans la partie expérimentale. Ces propriétés permettent l'utilisation des nouvelles benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines, ainsi que de leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

25 L'invention a donc également pour objet l'application à titre de médicaments des composés répondant à la formule générale (I) et de leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments préférés de la présente invention, on peut

2638161

6

citer les composés qui répondent à la formule (I) dans laquelle au moins l'un parmi X1, X2 et X3 représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe nitro, un groupe amino ou un groupe méthyle, R1 représente -H, -NO, -NO2, -NH2, -Br ou -NH-COCH2Br, l'un au moins parmi
05 R2, R3, R4 et R5 représente un atome d'hydrogène, -CH3, -Cl, -OCH3, -NH2 ou -NO2, ainsi que leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables

Parmi ces composés, on préférera particulièrement la benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine, la benzoyl-2 bromo-3 imidazo [1,2-a] pyridine,
10 la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-8 imidazo [1,2-a] pyridine, une (chloro benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine, notamment la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine, la (chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 nitro-3 imidazo [1,2-a] pyridine.

Ces médicaments peuvent être utilisés comme anti-inflammatoires ou
15 comme antalgiques.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs de ces composés, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique.

20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent se présenter sous les diverses formes assurant leur absorption par voie orale, rectale, parentérale, transdermique et transmuqueuse. Elles peuvent se présenter par exemple sous forme de comprimés, de gélules, de suppositoires, de solutions ou suspensions buvables ou injectables, de
25 pommades.

On a déterminé les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques des composés selon l'invention.

On a également vérifié l'absence d'activité ulcérogène desdits

2638161

7

composés.

Par ailleurs, on a déterminé la toxicité aiguë des composés selon l'invention, et la dose létale DL 50.

05 Les exemples suivant illustrent l'invention de façon non limitative. Pour tous les composés préparés, la température de fusion a été déterminée et la structure a été confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN). Dans les données RMN, les abréviations suivantes ont été utilisées: s (singulet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet de doublet), ps.t (pseudo triplet), m
10 (multiplet).

EXEMPLE 1

Benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 1,48 g d' amino-2 pyridine dissous dans 60 cm³ d'éthanol ont été ajoutés 3 g de bromo-3 phényl-1 propanedione dissous
15 dans 40 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie
20 (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 116-118°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 6,97(ps.t,H-6), 7,40(ps.t,H-7), 7,46-7,63 (m,H-3',4',5'), 7,87(d,H-8), 8,25-8,52(m,H-2',6'), 8,33(dd,H-5) et 8,37(s,H-3).

25

EXEMPLE 2

(Chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 12,3 g d' amino-2-pyridine dissous dans 300 cm³ d'éthanol ont été ajoutés 35,8 g de bromo-3 (chloro-2 phényl)-1

2638161

8

propanedione dissous dans 150 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 169-171°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 6,97(ps.t,H-6), 7,38(ps.t,H-7), 7,47-7,90 (m,H-8,3',4',5'), 7,55(s,H-3), 8,23-8,35(m,H-5,6').

EXEMPLE 3

(Chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 6,9 g d'amino-2-pyridine dissous dans 200 cm³ d'éthanol ont été ajoutés 22,9 g de bromo-3 (chloro-4' phényl)-1 propanedione dissous dans 150 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 114-116°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 7,00(ps.t,H-6), 7,40(ps.t,H-7), 7,63(d,H-3',5') 7,87 (d,H-8), 8,33(dd,H-5), 8,43(s,H-3), 8,56(d,H-2',6').

EXEMPLE 4

Chloro-5 (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 1,48 g d'amino-2 chloro-6 pyridine dissous dans 60 cm³ d'éthanol ont été ajoutés 3 g de bromo-3 (chloro-4' phényl)-1

2638161

9

propanedione dissous dans 40 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la chloro-5 (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 141-143°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 7,05(dd,H-6), 7,35(dd,H-7), 7,56(d,H-3',5'), 7,76(d,H-8), 8,50(d,H-2',6'), 8,56(s,H-3).

EXEMPLE 5

Chloro-6 (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 1,5 g d'amino-2 chloro-5 pyridine dissous dans 60 cm³ d'éthanol ont été ajoutés 3 g de bromo-3 (chloro-4' phényl)-1 propanedione dissous dans 40 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la chloro-6 (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 193-195°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 7,47(m,H-7,8,3',5'), 8,40(m,H-3,5), 8,53(d,H-2',6').

EXEMPLE 6

(Chloro-4' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 1,4 g d'amino-2 diméthyl-4,6 pyridine dissous dans 50 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 3 g de bromo-3

2638161

10

(chloro-4' phényl)-1 propanedione dissout dans 40 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du
05 dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 76-78°C.

10 RMN: (CDC13) δ: 6,50(s,H-6), 7,33(s,H-8), 7,50(d,H-3',5'), 8,16 (s,H-3), 8,50(d,H-2',6').

EXEMPLE 7

(Chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-5 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 2,5 g d' amino-2 picoline-6 dissous dans 100 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 9,08 g de bromo-3 (chloro-4'
15 phényl)-1 propanedione dissous dans 20 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous
20 pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-5 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 129-131°C.

RMN: (CDC13) δ: 2,60(s,CH₃), 6,70(dd,H-6), 7,27(t,H-7), 7,50 (d,H-3',5'), 7,67(dd,H-8), 8,23(s,H-3), 8,47(d,H-2',6').

25

EXEMPLE 8

(Chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 2,5 g d' amino-2 picoline-5 dissous dans 100 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 9,09 g de bromo-3 (chloro-4'

2638161

11

phényl)-1 propanedione dissous dans 20 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 176-178°C.

RMN: (CDC13) δ: 2,33(s,CH₃), 7,17(dd,H-7), 7,55(d,H-3',5'), 7,67 (dd,H-8), 8,03(s,H-5), 8,23(s,H-3), 8,48(d,H-2',6').

EXEMPLE 9

(Chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-7 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 2,5 g d'amino-2 picoline-4 dissous dans 100 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 7,3 g de bromo-3 (chloro-4' phényl)-1 propanedione dissous dans 20 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-7 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 161-163°C.

RMN: (CDC13) δ: 2,40(s,CH₃), 6,70(dd,H-6), 7,43(s,H-8), 7,50 (d,H-3',5'), 8,08(d,H-5), 8,40(d,H-2',6').

EXEMPLE 10

(Chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-8 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 2,5 g d'amino-2 picoline-3 dissous dans 100 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 9,08 g de bromo-3 (chloro-4'

2638161

12

phényl)-1 propanedione dissous dans 20 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-8 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 154-156°C.

RMN: (CDC13) δ: 2,67(s,CH₃), 6,83(t,H-6), 7,13(dd,H-7), 7,55 (d,H-3',5'), 8,12(dd,H-5), 8,40(d,H-2',6'), 8,63(s,H-3).

EXEMPLE 11

(Méthyl-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 3,90 g d'amino-2 pyridine dissous dans 100 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 10 g de bromo-3 (méthyl-4' phényl)-1 propanedione dissous dans 100 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (méthyl-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 119-121°C.

RMN: (CDC13) δ: 2,38(s,CH₃), 6,77(ps.t,H-6), 7,00-7,45 (m,H-7,3',5'), 7,67(d,H-8); 8,03-8,38(m,H-5,2',6'), 8,13(s,H-3).

EXEMPLE 12

(Méthyl-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 4,48 g d'amino-2 picoline-5 dissous dans 100 cm³ d'éthanol ont été ajoutés goutte à goutte 10 g de bromo-3 (méthyl-4'

2638161

13

phényl)-1 propanedione dissous dans 20 cm³ d'éthanol. Le mélange a été porté à reflux pendant 8 heures. Après refroidissement, la solution a été concentrée, et le résidu versé sur un mélange eau-glace, puis neutralisé avec du carbonate de sodium. Après extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (méthyl-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 132-134°C.

05
10 RMN: (CDCl₃) δ: 2,29(s,CH₃), 2,40(s,CH₃), 7,06(d,H-7), 7,28 (d,H-3',5'), 7,56(d,H-8), 7,91(s,H-5), 8,12(s,H-3), 8,21(d,H-2',6').

EXEMPLE 13

Nitro-3 (nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

Dans un tricol, on a introduit 20 ml de H₂SO₄ concentré que l'on a refroidi à -10°C, puis on a versé 1,8 g de benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine en maintenant la température du milieu réactionnel à 0°C au plus. Après avoir à nouveau refroidi à -10°C, on a ajouté 1 ml de HNO₃ (d = 1,38) assez lentement pour que la température ne dépasse pas -3°C. On a agité pendant 2 heures à -5°C, puis pendant 2 heures à 20°C. On a ensuite versé le mélange réactionnel sur 100 g de glace. Après alcalinisation, on a effectué une extraction au dichlorométhane. Le produit extrait a été séché sur chlorure de calcium, évaporé et purifié par chromatographie sur alumine. L'élution au chlorure de méthylène a permis d'obtenir la nitro-3 (nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 179-181°C.

25 RMN: (CDCl₃) δ: 7,37(ps.t,H-6), 7,67(ps.t,H-7), 7,83(m,H-5',8), 8,47(m,H-6'), 8,73(m,H-4'), 9,43(t,H-2'), 9,50(dd,H-5).

2638161

14

EXEMPLE 14(Chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 nitro-3 imidazo [1,2-a] pyridine

Ce composé a été obtenu de la même manière que celui de l'exemple 13, à partir de (chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine. Le composé obtenu a été purifié par chromatographie (alumine/CH₂Cl₂) pour obtenir la (chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 nitro-3 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 219-221°C.

RMN (DMSO d-6) δ : 7,46(ps.t,H-6), 7,83(m,H-7,8,3'), 8,30(dd,H-4'), 8,36(s,H-6'), 9,27(dd,H-5).

EXEMPLE 15(Chloro-4' nitro-3' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 nitro-8 imidazo [1,2-a] pyridine.

1,3 g de (chloro-4' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 imidazo [1,2-a] pyridine a été ajouté à 10 ml de H₂SO₄ concentré et refroidi à -10°C, par petites fractions afin de maintenir la température inférieure à 0°C. Lorsque la température est revenue à -10°C, on a ajouté goutte à goutte 1 ml d'HNO₃ (d = 1,38) en maintenant la température à -5°C au plus. On a agité pendant 1h30 entre -10 et -3°C. Ensuite, on a versé sur glace, on a filtré le précipité et lavé à l'eau. Le précipité a été mis en suspension dans l'eau, alcalinisé par du carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Après séchage et évaporation, le composé dinitré a été purifié par chromatographie (alumine neutre-dichlorométhane) et l'on a obtenu la (chloro-4' nitro-3' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 nitro-8 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 268-270°C.

RMN (DMSO d-6) δ : 2,53(s,CH₃), 2,77(s,CH₃), 7,10(s,H-6), 8,07(d,H-5'), 8,67(dd,H-6'), 8,83(s,H-3), 9,10(dd,H-2').

2638161

15

EXEMPLE 16(Nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

2 g du produit obtenu dans l'exemple 1 ont été dissous dans 10 ml de H₂SO₄ concentré préalablement refroidi à -10°C. On a ajouté goutte à goutte 1 ml de HNO₃ (d = 1,38) en maintenant la température à 0°C au plus. Après avoir agité le mélange pendant 2 heures à 0°C, on l'a versé sur glace. Le précipité formé a été filtré, repris par du méthanol et purifié par chromatographie (alumine/CH₂Cl₂). On a obtenu la (nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 207-209°C.

RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ : 6,96(ps.t,H-6), 7,32(ps.t,H-7), 7,73(t,H-5), 7,75(dd,H-8), 8,23(dd,H-5), 8,38(s,H-3), 8,45(dd,H-6'), 8,78(dd,H-4'), 9,36(s,H-2').

EXEMPLE 17(Chloro-4' nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 1,4 g de (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine dans 10 cm³ d'acide sulfurique concentré refroidi à -10°C, on a ajouté lentement et sous agitation 1 cm³ d'acide nitrique de densité 1,38. La solution obtenue a été abandonnée pendant une heure à -5°C, puis versée sur glace. Après extraction au chlorure de méthylène, le solvant a été séché sur sulfate de sodium et concentré à pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂) et l'on a obtenu la (chloro-4' nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 209-211°C.

RMN (CDCl₃) δ : 7,03(ps.t,H-6), 7,47(ps.t,H-7), 7,83(d,H-5'), 7,86(d,H-8), 8,36(dd,H-5), 8,50(s,H-3), 8,83(dd,H-6'), 9,35(d,H-2').

2638161

16

EXEMPLE 18(Chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

05 Dans un tricol, on a introduit 30 ml d'acide sulfurique concentré que l'on a refroidi à -15°C. On a ajouté 1,8 g de (chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine lentement sans dépasser 0°C. Lorsque la température est revenue à -10°C, on a ajouté goutte à goutte 1 ml de HNO₃ (d = 1,38) sans dépasser -3°C. On a agité pendant 1 heure à -3°C, puis on a versé sur glace. Le précipité formé a été filtré, mis en suspension dans l'eau et alcalinisé avec du carbonate de sodium. Après 10 extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, le dérivé nitré a été purifié par chromatographie sur alumine, par élution au dichlorométhane. On a obtenu la (chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 172-174°C.

15 RMN (DMSO d-6) δ: 7,43(m,1H), 7,90(m,3H), 8,63(m,3H), 8,93(s,1H).

EXEMPLE 19Benzoyl-2 bromo-3 imidazo [1,2-a] pyridine

A 0,10 g de benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine dissous dans 5 cm³ d'acide acétique cristallisable a été ajouté 0,1 cm³ de brome. La solution a été agitée pendant 1 heure à température ambiante, puis 20 versée sur 20 cm³ d'eau. Après neutralisation et extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée, concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la benzoyl-2 bromo-3 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 116-118°C.

25 RMN: (CDCl₃) δ: 7,00(ps.t,H-6), 7,36(ps.t,H-7), 7,47-7,70 (m,H-3',4',5'), 7,77 (dd,H-8), 8,25(dd,H-5), 8,38-8,58(m,H-2',6').

2638161

17

EXEMPLE 20Bromo-3 (chloro-4' benzoyl)-2 chloro-5 imidazo [1,2-a] pyridine

05 A 0,5 g de chloro-5 (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine
dissous dans 15 cm³ d'acide acétique cristallisable a été ajouté 0,5 cm³
de brome. La solution a été agitée pendant 1 heure à température
ambiante, puis versée sur 20 cm³ d'eau. Après neutralisation et
extraction par du dichlorométhane, la solution organique a été séchée,
concentrée sous pression réduite et purifiée par chromatographie
10 (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la bromo-3 (chloro-4' benzoyl)-2
chloro-5 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion
F=172-174°C.

RMN: (CDCl₃) δ : 6,98 (dd, H-6), 7,20 (d, H-3', 5'), 7,26 (dd, H-7),
7,73 (d, H-8), 8,25 (d, H-2', 6').

15

EXEMPLE 21Benzoyl-2 nitroso-3 imidazo [1,2-a] pyridine

A une solution de 3 g de benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine dans 9
cm³ d'anhydride acétique, 1,5 cm³ d'acide acétique et 3 g d'acétate de
potassium, ont été ajoutés à -10°C, 3,6 cm³ d'une solution de chlorure
20 de nitrosyle (0,37 g/ml) dans un mélange acide acétique-anhydride
acétique. La solution résultante a été immédiatement jetée sur glace,
filtrée et le précipité lavé à l'eau. Après chromatographie
(SiO₂/CH₂Cl₂) et passage sur Florisil/CH₂Cl₂ (Florisil, produit
commercialisé par Floridin Company), on a obtenu la benzoyl-2 nitroso-3
25 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 101-103°C.

RMN: (CDCl₃) δ : 7,37-7,78 (m, H-6, 3', 4', 5'), 7,93-8,07 (m, H-7, 8),
8,20-8,40 (m, H-2', 6'), 9,73 (dd, H-5).

2638161

18

EXEMPLE 22(Chloro-2' benzoyl)-2 nitroso-3 imidazo [1,2-a] pyridine

05 A une solution de 1 g de (chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine dans 5 cm³ d'anhydride acétique, 1,5 cm³ d'acide acétique et 1 g d'acétate de potassium, a été ajouté à -10°C, 1,5 cm³ d'une solution de chlorure de nitrosyle (0,37 g/ml) dans un mélange acide acétique-anhydride acétique. La solution résultante a été immédiatement jetée sur glace, filtrée et le précipité lavé à l'eau. Après chromatographie (SiO₂/CH₂Cl₂) et passage sur Florisil/CH₂Cl₂, on a
10 obtenu la (chloro-2' benzoyl)-2 nitroso-3 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 158-160°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 7,33-7,63(m,4H), 7,77-8,08(m,3H), 9,75(dd,H-5).

EXEMPLES 23 ET 24Amino-3 (nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

15

Amino-3 (amino-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

20

Dans un ballon tricol, on a refroidi 30 ml d'acide bromhydrique à -10°C, puis on y a ajouté 1,2 g d'étain et, par petites fractions, 1,25 g du dérivé nitré obtenu dans l'exemple 13. On a agité le mélange obtenu pendant 1 h à 0°C, puis pendant 2 h à 20°C. On a séparé le précipité obtenu par filtration. Le précipité a été repris par un minimum d'eau, alcalinisé par le carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. On a obtenu par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂) successivement:

25

composé 23: 1' amino-3 (nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 136-138°C.

RMN: (CDCl₃) δ: 5,93(s,NH₂), 6,96(ps.t,H-6), 7,32(ps.t,H-7), 7,75(dd,H-8), 7,76(t,H-5'), 8,43(m,H-5,6'), 8,90(dd,H-4'), 9,47(t,H-2').

composé 24: 1' amino-3 (amino-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 104-106° (décomposition).

2638161

19

RMN: (CDCl₃) δ : 5,80(s,NH₂), 6,70(ps.t,H-6), 7,00(m,H-7,4'), 7,27(t,H-5'), 7,50(dd,H-8), 7,70(dd,H-6), 7,80(s,H-2'), 7,97(dd,H-5).

EXEMPLE 25(Amino-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

05

Ce composé a été obtenu à partir du composé obtenu à l'exemple 16 en mettant en œuvre le procédé décrit aux exemples 23 et 24. Le produit est purifié par chromatographie sur silice. L'élution à l'éther a permis d'obtenir 1' (amino-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 170-172°C.

10

RMN: (CDCl₃) δ : 5,90(s,NH₂), 6,68(ps.t,H-6), 7,07(ps.t,H-7), 7,60(m,H-8,3',4',5'), 7,70(dd,H-5), 8,50(m,H-2',6').

EXEMPLE 26(Amino-3' chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

15

Ce composé a été obtenu à partir de la (chloro-4' nitro-3' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine en mettant en œuvre le procédé décrit aux exemples 23 et 24. Ce produit se décompose à 128-130°C.

RMN (DMSO d-6) δ : 6,93(m,1H), 7,33(m,5H), 8,63(m,2H).

EXEMPLE 27

20

Amino-8 (amino-3' chloro-4' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 imidazo [1,2-a] pyridine

25

Dans un ballon tricol, on a refroidit 10 ml d'acide bromhydrique à -10°C, puis on y a ajouté 820 mg d'étain, puis 720 mg du composé nitré obtenu dans l'exemple 15. On a agité le mélange pendant 1 heure à 0°C, puis pendant 18 h à 20°C. Le précipité a été séparé par filtration et repris par un minimum d'eau (7 ml), puis alcalinisé par le carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Après séchage et évaporation, le résidu a été purifié par chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂) et l'on a obtenu 1' amino-8 (amino-3' chloro-4' benzoyl)-2 diméthyl-5,7 imidazo

2638161

20

[1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 219-221°.

RMN: (CDCl₃) δ: 2,20(s,CH₃), 2,48(s,CH₃), 6,45(s,H-6), 7,45
(d,H-5'), 7,75(m,H-2',6'), 8,03(s,H-3).

EXEMPLE 28

05

(Amino-5' chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

Dans un ballon tricol, on a introduit 10 ml d'acide bromhydrique
que l'on a refroidi à -10°C, puis on y a ajouté 900 mg d'étain, et 900
mg du dérivé nitré obtenu dans l'exemple 23, en maintenant la
température inférieure à 0°C. On a agité le mélange pendant 1 h à 0°C,
10 puis pendant 6 h à 20°C. Le précipité a été séparé par filtration et
repris par 5 ml d'eau jusqu'à solubilisation, puis alcalinisé par
l'ammoniaque à 50% et extrait au dichlorométhane. Après séchage et
évaporation, le résidu a été purifié par chromatographie sur alumine
neutre et élué par un mélange CH₂Cl₂-MeOH dans un rapport volumique de
15 95/5. On a obtenu l'(amino-5' chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a]
pyridine présentant un point de fusion F = 84-86°.

RMN: (CDCl₃) δ: 4,03(s,NH₂), 7,00(m,5H), 7,72(m,1H), 8,20(m,2H).

EXEMPLE 29Amino-3 benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine

20

A une suspension de 1g d'étain dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique
pur refroidi à -10°C, on a ajouté par petites fractions 1 g de benzoyl-2
nitroso-3 imidazo [1,2-a] pyridine obtenue dans l'exemple 21. La
suspension a été abandonnée pendant 2 heures à température ambiante,
puis le précipité a été séparé par filtration, repris par le minimum
25 d'eau et la solution a été alcalinisée par du carbonate de sodium. Après
extraction par le dichlorométhane, séchage et évaporation sous vide, le
résidu organique a été purifié par chromatographie (alumine neutre/
CH₂Cl₂). On a obtenu l' amino-3 benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine

2638161

21

présentant un point de fusion F = 60-62°C.

RMN: (CDC13) δ : 5,92(s, HH2), 6,70(ps.t, H-6), 7,08(ps.t, H-7), 7,47(m, H-8, 3', 4', 5'), 7,70(dd, H-5), 8,50(m, H-2', 6').

EXEMPLE 30

05

Amino-3 (chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine

Ce composé a été obtenu à partir de la nitro-3 (chloro-2' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine, en mettant en oeuvre le procédé décrit dans l'exemple 23. Il présente un point de fusion F = 261-263°C.

10 RMN: (DMSO d-6) δ : 6,73(ps.t, H-6), 6,90(ps.t, H-7), 7,47(m, H-3', 4', 5', 6', 8), 8,27(dd, H-5).

EXEMPLE 31

Bromacétamido-3 benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine

15 400 mg de l'amine obtenue dans l'exemple 29 ont été dissous dans 20 ml de benzène. On a ajouté à la solution obtenue, 0,5 ml de bromure d'acide bromacétique. Après précipitation et évaporation à sec, le résidu a été repris par l'eau, alcalinisé par du carbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Le résidu a été purifié par chromatographie (silice/éther). On a obtenu la bromacétamido-3 benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de fusion F = 154-156°C.

20 RMN: (CDC13) δ : 4,10(s, CH2), 6,87(ps.t, H-6), 7,30(ps.t, H-7), 7,37-7,63(m, H-3', 4', 5'), 7,70(dd, H-8) 7,90(dd, H-5), 8,42(m, H-2', 6'), 10,07(s, NH).

EXEMPLE 32

(Chloro-4' benzoyl)-2 méthoxy-5 imidazo [1,2-a] pyridine

25

A une solution de 0,130 g de méthylate de sodium dans 5 cm3 de diméthylformamide, a été ajouté 0,280 g de chloro-5 (chloro-4' benzoyl)-2 imidazo [1,2-a] pyridine. La solution a été portée au bain-marie à 60°C pendant 30 mn, puis abandonnée à température ambiante

2638161

22

pendant 1 heure. Le solvant a été évaporé sous pression réduite à 70°C.
Le résidu a été repris par le dichlorométhane et purifié par
chromatographie (alumine neutre/CH₂Cl₂). On a obtenu la (chloro-4'
benzoyl)-2 méthoxy-5 imidazo [1,2-a] pyridine présentant un point de
fusion F = 158-160°C.

RMN (CDCl₃) δ : 4,17(s, OCH₃), 6,23(m, H-6), 7,37-7,70
(m, H-7,8,3',5'), 8,40-8,58(m, H-3,2',6').

EXEMPLE 33

Chlorhydrate de benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine

60 mg de benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine ont été dissous dans
500 ml d'éther anhydre. On a fait barboter de l'acide chlorhydrique dans
cette solution pendant 15 mn. Le chlorhydrate de benzoyl-2
imidazo[1,2-a] pyridine a précipité. Il a été isolé par filtration et
l'on a obtenu un solide blanc présentant un point de fusion F = 148°C.

RMN (D₂O) δ : 7,66(m, 4H), 7,93(m, 4H), 8,66(m, 2H).

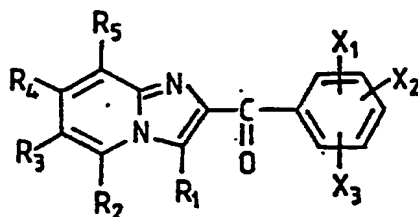
Le tableau I ci-dessous rassemble l'ensemble des composés obtenus
et leur point de fusion.

20

25

2638161

23
TABLEAU I



exemple

n°	X _n (n=1à3)	R _{n'} (n'=2à5)	R ₁	F (°C)
1	H	H	H	116-118
2	2-Cl	H	H	169-171
3	4-Cl	H	H	114-116
4	4-Cl	5-Cl	H	141-143
5	4-Cl	6-Cl	H	193-195
6	4-Cl	5,7-(CH ₃) ₂	H	76-78
7	4-Cl	5-CH ₃	H	129-131
8	4-Cl	6-CH ₃	H	176-178
9	4-Cl	7-CH ₃	H	161-163
10	4-Cl	8-CH ₃	H	154-156
11	4-CH ₃	H	H	119-121
12	4-CH ₃	6-CH ₃	H	132-134
13	3-NO ₂	H	NO ₂	179-181
14	2-Cl, 5-NO ₂	H	NO ₂	219-221
15	3-NO ₂ , 4-Cl	5,7-(CH ₃) ₂ , 8-NO ₂	H	268-270
16	3-NO ₂	H	H	207-209
17	3-NO ₂ , 4-Cl	H	H	209-211
18	2-Cl, 5-NO ₂	H	H	172-174
19	H	H	Br	116-118
20	4-Cl	5-Cl	Br	172-174
21	H	H	NO	101-103
22	2-Cl	H	NO	158-160
23	3-NO ₂	H	NH ₂	136-138
24	3-NH ₂	H	NH ₂	104-106
25	3-NH ₂	H	H	170-172
26	3-NH ₂ , 4-Cl	H	H	128-130
27	3-NH ₂ , 4-Cl	5,7-(CH ₃) ₂ , 8-NH ₂	H	219-221
28	2-Cl, 5-NH ₂	H	H	84-86
29	H	H	NH ₂	60-62
30	2-Cl	H	NH ₂	261-263
31	H	H	NHCOCH ₃ , Br	154-156
32	4-Cl	5-OCH ₃	H	158-160
33	H	H	H	148

(sel d'addition avec HCl)

2638161

24

Essais pharmacologiques

Les composés de la présente invention présentent une activité pharmacologique: activité anti-inflammatoire et activité analgésique. Ces activités ont été mises en évidence lors des essais décrits ci-après. Dans tous les essais, les animaux ont été testés par lots de 10.

Essai 1Etude de l'activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée d'après le test de l'œdème à la carragénine. Des rats mâles, de souche Vistar, d'un poids moyen de 95 g, ont été utilisés. Avant toute expérimentation, ils ont été soumis à un jeûne non hydrique de 16 heures.

L'œdème de la patte a été provoqué par injection, dans la voute plantaire, de 0,05 ml d'une suspension à 1% de Carragénine dans du soluté physiologique. Les variations de volume de la patte ont été mesurées par plétysmographie toutes les 60 mn après injection et ce pendant 4 heures. Le pourcentage d'enflure a été établi pour chaque mesure par rapport au volume initial de la patte avant injection.

Les composés à tester ont été administrés 1 heure avant la carragénine, par voie orale, à la dose de 100 mg/kg, sous forme d'une suspension dans l'eau gommeuse à 3%, sous un volume de 10 ml/kg. Un produit de référence, l'Indométacine, a été administré dans les mêmes conditions, à la dose de 5 mg/kg. Le pourcentage d'inhibition de l'enflure, reflet de l'activité anti-inflammatoire, a été établi pour chaque produit par rapport aux résultats obtenus chez les animaux témoins auxquels ont été administrés de la carragénine, et, une heure auparavant, 10 ml d'eau gommeuse par voie orale.

Les résultats rassemblés dans le tableau II ci-dessous

2638161

25

représentent les pourcentages d'inhibition obtenus aux différentes heures de mesure avec leur degré de signification.

TABLEAU II

Exemple	Dose (PO)	1 ^{ère} heure	2 ^{ème} heure	3 ^{ème} heure	4 ^{ème} heure
05 14	100 mg/kg	26,60	33,01	20,47	21,04
1	100 mg/kg	65,75 (c)	82,79 (c)	76,31 (c)	65,66 (c)
6	100 mg/kg	48,43 (b)	26,17	17,41	11,95 (a)
19	100 mg/kg	39,06 (a)	37,04	7,16	24,28 (a)
5	100 mg/kg	42,51 (b)	10,50	1,37	9,72
10 17	100 mg/kg	37,03 (b)	21,18 (a)	7,37	8,97
12	100 mg/kg	46,09 (b)	37,03 (c)	3,06	8,29
10	100 mg/kg	80,38 (c)	53,14 (c)	40,46 (c)	33,33 (b)
8	100 mg/kg	54,31 (c)	42,23 (c)	51,85 (c)	51,42 (c)
<u>Indométacine : 5 mg/kg</u>		<u>57,59 (c)</u>	<u>59,36 (b)</u>	<u>56,73 (c)</u>	<u>72,03 (c)</u>

15 Test de Student: a: $p < 0,05$, b: $p < 0,01$, c: $p < 0,001$.

Il apparait que, parmi les composés soumis au test, tous présentent une activité anti-inflammatoire. Certains sont plus efficaces que l'Indométacine après 1 heure (composés 1 et 10). Le composé 1 reste plus efficace que l'Indométacine après 3 heures.

20

Essai 2

Etude de l'activité analgésique

L'activité analgésique des composés de l'invention a été établie d'après le test de Koster. Des souris mâles, de souche Swiss, d'un poids moyen de 20 g, ont été utilisées après un jeûne non hydrique de 16 heures.

25

Les manifestations douloureuses (contorsions, étirement des flancs) ont été provoquées par administration intra-péritonéale d'acide

2638161

26

acétique à raison de 10 ml/kg d'une solution à 1% dans l'eau distillée. On a comptabilisé pour chaque animal le nombre de contorsions effectuées durant les 30 minutes qui ont suivi l'administration de la solution d'acide acétique.

05 Les composés à tester ont été administrés 1 heure avant l'acide acétique, par voie orale à la dose de 100 mg/kg sous forme d'une suspension dans l'eau gommeuse à 3%, sous un volume de 20 ml/kg. Un produit de référence, la Glafénine, a été administré dans les mêmes conditions, à la même dose. Aux animaux témoins a été administrée
10 uniquement de l'eau gommeuse.

L'activité analgésique a été établie par l'expression du pourcentage d'inhibition de contorsions obtenues dans les lots traités par rapport aux contorsions obtenues dans les lots témoins.

15 Le tableau III rassemble les pourcentages d'inhibition des syndromes douloureux durant les 30 mn qui ont suivi l'administration de la solution acétique, accompagnés de leur signification.

TABLEAU III

	<u>Exemple</u>	<u>Dose (PO)</u>	<u>Mesure sur 30 minutes</u>
	14	100 mg/kg	68,50 (c)
20	1	100 mg/kg	74,00 (c)
	6	100 mg/kg	47,40 (c)
	19	100 mg/kg	62,40 (c)
	5	100 mg/kg	19,65
	17	100 mg/kg	49,70 (c)
25	12	100 mg/kg	37,00 (a)
	10	100 mg/kg	39,00 (a)
	8	100 mg/kg	44,00 (b)
	Glafénine	100 mg/kg	67,17 (b)

2638161

27

Test de Student: a: $p < 0,05$, b: $p < 0,01$, c: $p < 0,001$.

Il apparaît de ces résultats que tous les composés testés ont une activité analgésique, et que les composés 14 et 1 ont une activité analgésique supérieure à celle du composé de référence, la Glafénine, dans les conditions de l'expérience.

Essai 3

Etude de l'activité ulcérigène

L'activité ulcérigène de l'un des composés de l'invention les plus actifs a été testée, compte-tenu du fait que la quasi-totalité des anti-inflammatoires et analgésiques utilisés actuellement en thérapeutique présentent comme effet secondaire néfaste un pouvoir ulcérigène. Le composé n° 1 selon l'invention a été comparé à l'indométacine.

L'activité ulcérigène a été établie d'après la méthode de l'ulcère de contrainte. Des rats femelles, de souche Wistar, d'un poids moyen de 150 g, ont été utilisés après un jeûne hydrique de 18 heures. Dans ce test, chaque animal a été enfermé dans un corset immobilisateur durant 7 heures. Après ce laps de temps, l'animal a été sacrifié, l'estomac a été prélevé et autopsié. Pour chaque animal, on a déterminé l'indice ulcérigène par un score de cotation prenant en compte le nombre et la sévérité des lésions ulcéreuses.

Les produits à tester ont été administrés 45 mn avant la mise en contrainte à raison de 100 mg/kg pour le composé n°1 selon l'invention et 5 mg/kg pour l'indométacine. Les produits ont été administrés par voie orale sous forme de suspension dans l'eau gommeuse à 3%.

Le tableau IV récapitule les résultats obtenus, exprimés en % de variation des lésions ulcéreuses par rapport à la cotation faite sur des animaux témoins auxquels a été administrée uniquement de l'eau gommeuse.

2638161

28

TABLEAU IV

Produit	% de variations des lésions par rapport aux témoins:	
	Nombre	Sévérité
1	-13%	-39%
Indométacine	+27%	+85%

05

Ces résultats confirment l'activité ulcérigène classique de l'Indométacine qui aggrave l'indice d'ulcération provoqué par la contrainte, et mettent en évidence l'absence d'activité ulcérigène pour le composé n° 1 selon l'invention.

10

Essai 4Etude de la toxicité aiguë

Une étude de toxicité aiguë a été réalisée chez la souris mâle de souche Swiss, ayant un poids moyen de 22 g.

15

Les produits ont été administrés par voie orale sous forme de suspension dans l'eau gommeuse, compte-tenu de l'éventuelle utilisation clinique des composés. Ils se sont révélés de toxicité moyenne, sans incompatibilité d'utilisation thérapeutique puisque, selon le composé considéré, les DL 50 se situent entre 700 et 1000 mg/kg.

20

Il apparaît ainsi que les composés selon l'invention présentent un grand intérêt du fait qu'ils ont à la fois une activité anti-inflammatoire et une activité analgésique, sans présenter l'activité ulcérigène des produits analogues connus.

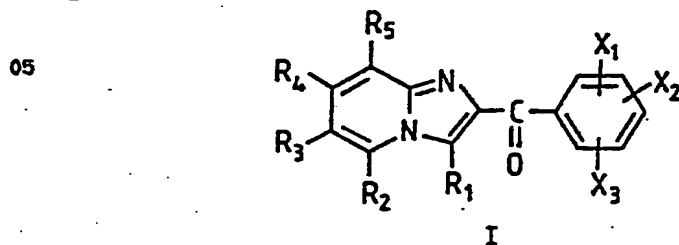
25

2638161

29

REVENDICATIONS

1. Benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines répondant à la formule générale (I) suivante:



dans laquelle

10 - X1, X2 et X3, qui peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical -NR6R7, -NO2, -CO2H ou -CO2R8, -C≡N, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkylthio ayant de 1 à 5 atomes de carbone, -CF3, -OH, -CH2OH, -O-C-R8, -C-NR6R7, -CH2-NR6R7, -NH-C-R8;

15

- R1 à R5, qui peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, -NO2, -NO, un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alkylthio ayant de 1 à 5 atomes de carbone, -NR6R7, -CF3, un radical alcényle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, -C≡N, -CO2H ou -CO2R8, -C-NR6R7, -NH-C-R8;

20

25 - R2 et R3 peuvent être reliés l'un à l'autre et représentent alors un radical alkylène linéaire ayant de 3 à 5 atomes de carbone;

- R6 et R7, qui peuvent être identiques ou différents, sont choisis parmi a) un atome d'hydrogène; b) un radical alkyle à chaîne droite ou

2638161

30

ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle, un radical amine portant un ou deux substituants alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone; c) un
05 radical phényle;

-R8 représente soit un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle, un radical amine portant deux substituants alkyles ayant de 1 à 4 atomes de carbone, soit
10 un radical phényle;

et leurs sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'acide minéral est choisi parmi les acides halohydriques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique,
15 l'acide phosphorique, l'acide sulfurique

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'acide organique est un acide carboxylique tel que l'acide acétique, l'acide maléïque, l'acide succinique, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide oxalique, l'acide malique, l'acide pivalique, l'acide
20 heptanoïque, l'acide laurique, l'acide salicylique, l'acide benzoïque, l'acide glutamique, l'acide lactique, ou un acide non carboxylique tel que l'acide iséthionique et l'acide méthanesulfonique.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que, dans la formule (I), l'un au moins parmi X1, X2
25 et X3 représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore, un groupe nitro, un groupe amino ou un groupe méthyle, R1 représente -H, -NO, -NO2, -NH2, -Br ou -NH-COCH2Br, l'un au moins parmi R2, R3, R4 et R5 représente un atome d'hydrogène, -CH3, -Cl, -OCH3, -NH2 ou -NO2.

2638161

31

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R1 est un radical nitrosyle.
6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R1 est un radical -NO2.
7. Benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine.
8. (Chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-8 imidazo [1,2-a] pyridine.
9. (Chloro-4' benzoyl)-2 méthyl-6 imidazo [1,2-a] pyridine.
10. (Chloro-2' nitro-5' benzoyl)-2 nitro-3 imidazo [1,2-a] pyridine.
11. Benzoyl-2 bromo-3 imidazo [1,2-a] pyridine.
12. Procédé de préparation des composés selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir le chlorure de nitrosyle sur une benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridine, substituée ou non sur le noyau pyridine et/ou sur le groupe benzoyle, dans un mélange acide acétique-anhydride acétique.
13. Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les benzoyl-2 imidazo [1,2-a] pyridines ou leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.
14. Compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement active d'au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique.

25